Essay

Überlegungen zur personalisierten Medizin und Prävention

Markus-Peter Look

Zusammenfassung: fehlt

Schlüsselwörter: Hier fehlen noch die Schlüsselwörter, hier fehlen noch die Schlüsselwörter

Wir beobachten zunehmend den gesellschaftlichen Trend Prävention und Gesundheit bei der individuellen Lebensgestaltung zu priorisieren. Triebfeder dieser Ambitionen ist jenes positive Sentiment, das entsteht wenn das Individuum Aspekte des Lebens selbst kontrollieren kann. So symbolisieren für den Einzelnen der Erwerb und die Anwendung gesundheitsrelevanten Wissens Kontrolle und Autonomie.

Die Spannbreite dieser Entwicklung reicht von der radikalen Änderung von Lebensführung und Lebenseinstellung zum Gesundheitsenthusiasten bis zu kleinen und kleinsten gesundheitsfördernden

Foto: Stockphoto.com

Verhaltensänderungen. In der Summe erwächst der kurrente Megatrend – psychosoziale Gesundheit und Kompetenz –, der zusammen mit den Aspekten Bildung, Biotechnologie, Nanotechnologie und den regenerativen Energien den 6ten Kondratieff Zyklus konstituiert [http://de.wikipedia.org/wiki/Kondratieff-Zyklus].

Welche Pfade der Individualisierung gesundheitlicher Belange können Ärzte und deren Klienten gegenwärtig begehen? Die fundamentalste individuelle Signatur ist nun einmal unser Genom, nota bene, inklusive dessen epigenetischer Prägung. Diese wird, wie wir immer besser verstehen, geradezu schicksalhaft durch das Verhalten der Eltern sowie durch die Lebensumstände weiter zurück liegender Vorfahren mitbestimmt. Weitere Elemente der Individualisierung sind unser Lebensstil, die Umweltbedingungen, die Arbeitswelt in der wir agieren, die persönlichen Beziehungen zu Menschen (Familie, Freunde) u. v. m.

Auch auf dem diesjährigen Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) war die „individualisierte Therapie“ eines der ausgewiesenen Leitthemen. Im Vorwort der Tagung formulierte der Vorsitzende Prof. Seeger: „Eine nicht allein auf den „Mittelwert“, sondern auf den Einzelfall bezogene Betrachtungsweise wird jetzt schon in Ansätzen umgesetzt, indem wir bei Prognoseabschätzungen und Therapieentscheidungen Komorbiditäten, Komedikationen und andere auf den jeweiligen einzelnen Patienten zutreffende Aspekte einbeziehen“. Das klingt zwar sehr gut; jedoch stand hier mehr die Individualisierung der Therapie schwer Erkrankter im Mittelpunkt, wie etwa maßgeschneiderte Chemotherapie maligner Tumore und weniger die der medizinischen Prävention (noch) Gesunder.

Gleichwohl, wer als Mediziner über genügend Zeit, Kenntnisse und Ressourcen verfügt, kann heute bereits jede Person - (noch) gesund oder (schon) krank - einem komplexen Profiling, einer Bestandsaufnahme unterziehen. Dabei kommen neben der ärztlichen Expertise mehrere Instrumente zum Einsatz:

– Umfangreiche klinisch-chemische Laboruntersuchungen (Stichworte: Biomarker, Proteomics, Metabolomics). Zunkunftsvision: Full Metabolic Profiling.
– Alle bildgebenden High-End-Methoden, wie moderne Schnittbildverfahren und Ganzkörperscans mit funktioneller Darstellung biologischer Prozesse (PET-CT, MR-Spektroskopie) sowie szintigrafische Verfahren. Zukunftsvision: bezahlbare regelmäßige Ganzkörperscans für alle, mit akzeptabler oder ohne Strahlenbelastung.
– Molekulargenetische Tests (Stichworte: Nutrigenomik, Pharmakogenomik sowie die Analyse prädisponierender Gene für chronische Krankheiten). Zukunftsvision: Real-Time Genexpressionsanalyse am Krankenbett bei speziellen Erkrankungen und Full Genotyping für jeden, der will.

Man erkennt, dass die naturwissenschaftlichen Grundlagen einerseits und die integrierte Nutzung dieser Instrumente letztlich zu dem konvergiert, was Computational Systems Biology oder Algorithmische Systembiologie genannt wird, der integrative Einsatz aller Disziplinen der Life Sciences als Masterplan [Abbildung 1. Biotechnology Annual Review, 2004; Vol 10:51-84]. Unter dem Blickwinkel der Prävention bei Gesunden, aber auch bei der medizinischen Navigation Erkrankter erscheint am Horizont die theoretische Möglichkeit zu einer sehr weitgehenden Kontrolle der gesundheitlichen Biografie eines Menschen. Man mag sich fragen, wo in Zukunft die Limits sein werden? Eine Grenze liegt in jenem Tempo, in dem die Wissenschaft neue Hypothesen validieren kann, die durch die enorme Datenflut aus Genomics, Metabolomics und den anderen –omics generiert werden. Ist es doch eine Trivialität festzustellen, dass Informationen, die uns neue Verfahren wie etwa die präventive Genpolymorphismusdiagnostik liefern für die Medizin vor Ort nur nutzbar sind, nachdem sie in der biologischen Wirklichkeit bestätigt wurden. Dazu sind bei nutri- und pharmakogenomischen Interventionen prospektive randomisierte Studien erforderlich, während aus epidemiologischer Sicht unter dem Blickwinkel von Genetik und Epigenetik auch die Rückstellproben großer, gut charakterisierter Studienkohorten wie die Women's Health Initiative, die Framingham Studie, die Harvard Studies of Health Professionals u. v. m. das begehrte Datengold darstellen.

Ist unsere Medizin nicht bereits personalisiert?

Die Frage ist berechtigt und verständlicherweise wird heute jeder(e) Mediziner(in) für sich reklamieren, personenbezogene Medizin zu betreiben. Schließlich beschäftigt er/sie sich doch mit der konkreten individuellen medizinischen Situation der Patienten, wenn dies auch im GKV-Bereich eher intuitiv und wegen des Zeitmangels mit schmalerer Bandbreite als in der Privatmedizin erfolgt.

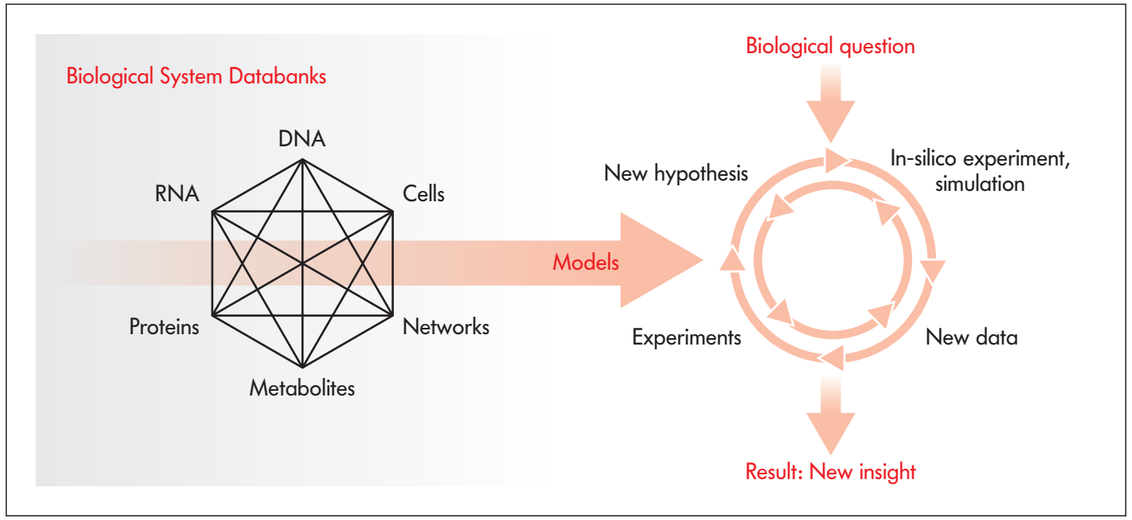

Abb. 1: Prozesse der Wissensgeneration durch Systems Biology, aus: Desiere F: Biotechnology Annual Review, 2004; Vol 10:51-84

Im Bewusstsein jeden Hausarztes bildet sich am Ende einer Konsultation durch mehrere gedankliche wenn/dann-Abgleiche ein abstrakter Summenvektor, der die Richtung der zukünftigen gesundheitlichen Biografie des Patienten charakterisiert. Auf ihn stützt sich der Arzt bei seinen Therapieentscheidungen und Beratungsleistungen, etwa - „Wenn Sie nicht aufhören zu rauchen und Gewicht abnehmen, haben Sie ein erhöhtes Krankheitsrisiko (negativer Vektor), weil ….. und nehmen Sie bitte folgendes Blutdruckmittel (positiver Vektor)...usw…… Auf Wiedersehen.“ Unstrittig ist, wenn der hier zu beratene fünfzigjährige infarktbedrohte, rauchende Hypertoniker mit zentraler Adipositas konsequent zu Diät, Sport und Gewichtsreduktion findet, bessert sich auch ohne Ansehen seines Genprofils oder eines Metabolomic Checks plus Ganzkörperscan sein gesundheitlicher Summenvektor. Innerhalb des mageren Budgets und jenen 10-15 Minuten, die ihm die sozialstaatliche Rationierungsmedizin einräumt, kann der Kassenmediziner für diesen Patienten keinen höheren Grad der Individualisierung mehr erreichen. Kommt jedoch eine ergänzende Genpolymorphismus-Analyse etwa zum Resultat, dass im eNOS Gen die Variante 786CC und gleichzeitig ein erhöhter Homocysteinspiegel durch Trägerschaft -677TT Variante der 5-Methyl-Tetrahydrofolat-Reduktase (5-MTHFR) und/oder aufgrund eines diätetischen Vitamin B6-, -B12- oder Folatmangels vorliegt, steigt beispielsweise das relative Risiko für ein akutes Koronarsyndrom auf 9.1, (95% CI 1.7-46.7, P =.008) [Can J Cardiol. 2004 Oct;20(12):1229-34.] verglichen mit einem auf den ersten Blick ähnlichen Patienten, der jedoch „günstigere“ Varianten beider Gene trägt. Die erhöhte Dringlichkeit Lebensstiländerungen vorzunehmen und eine medikamentöse Therapie zu beginnen, wird nun für den skizzierten Patienten mit Risiko-SNPs unmittelbar offensichtlich. Das Ganze zusätzlich, nicht-invasiv durch die Ermittlung des koronaren Kalzium Scores via Ultra Fast-CT zu erhärten wäre doch schön. Diese Dinge verdeutlichen jenes heute schon erreichbare Moment der Personalisierung in Behandlung und Beratung. Zugegeben, die Komplexität in punkto Genomanalyse nimmt zu, wenn man mitberücksichtigt, dass 677TT-Träger der 5-MTHFR, die wie eben erwähnt ein erhöhtes Risiko an Gefäß- und Koagulopathien aufweisen, bei Krebsformen wie dem Kolon-Karzinom wahrscheinlich einen besseren Schutz erfahren als 677CT und -CC-Träger, wenn die Folatversorgung gut ist und wenig Alkohol getrunken wird [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 May;14(5):1198-203].

Als Beispiel für eine ansatzweise validierte, nutrigenomische Intervention sei noch eine Untersuchung erwähnt, bei der die Adhärenz zu einer mediterranen Diät sich auf den Biomarker oxidiertes LDL-Cholesterin nur bei MTHFR -677CT und –TT-Trägern positiv auswirkte. Bei den ohnehin bei Gefäßprozessen und Koagulopathien privilegierten CC-Trägern zeigte sie keinen zusätzlichen Effekt [Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2006 Mar;16(2):91-9].

Die Anzahl solcher aus Studien gewonnenen Mosaik-

steine oder Entscheidungsquanten wird am Ende atemberaubend sein und verlangt nach Rechner-gestützter Auswertung, i. e. Bioinformatik. Zudem kann in der Sprechstunde mit den Patienten kein Crashkurs in Humangenetik oder präventiver DNA-Analyse polygenetischer Erkrankungen erfolgen. Prinzipiell sollte es aber schon möglich sein, dem Patienten/Klienten wichtige Dinge auf ein medizinisches „Sendung-mit-der-Maus-Niveau" herunter zuschrauben. Hier stellt sich natürlich die Frage, wer uns Ärzten diesen Zeitaufwand vergütet? Ist doch durch das derzeitige Ausmaß der Rationalisierung medizinischer Leistungen eine wirkliche, dem Stand der Wissenschaft gemäß bestmögliche personalisierte Medizin für die Ärzte im Zwangskollektiv der Leitlinien-gebundenen Kassenmedizin eine Illusion. In der quasisozialistischen Standardmedizin agiert der Arzt auf der Grundlage medizinischer Leitlinien sowie konservativ gefasster Diagnose- und Therapie-Algorithmen, die nach Wirtschaftlichkeitsgesichtpunkten und wissenschaftlicher Evidenz ausgerichtet sind [www.leitlinien.de/]. Die Abstufung der Leitlinien erfolgt in Empfehlungsklassen „A" bis „D" oder „good", „fair" oder „insufficient". In den Gesundheitsfeuilletons entstand der Begriff ‚Leitlinienmedizin', pointiert auch bezeichnet als „Feindliche Übernahme [der Medizin] durch die Ökonomie ….." [MMW Fortschr Med 2004; 146 (Orig.): 11-14].

Das spekulative Element in der vermarkteten Personalisierten Medizin

Theoretisch sehr attraktive Konzepte – und hier herrscht wirklich eine Goldgräberstimmung - wie jenes der präventiven Genpolymorphismus-Analyse sind bisher nicht durch die Instrumente der Evidenz-basierten Medizin (EbM) abgesichert und daher noch kein Bestandteil der Leitlinienmedizin. Man muss jedoch fragen, ob mit den herkömmlichen wissenschaftlichen Instrumenten (prospektive, randomisierte Interventionsstudien, Epidemiologie etc.) die Validierung von Clustern aus Risiko-/Nutzen-SNPs/HAPs überhaupt - und in absehbarer Zeit - zur Zufriedenheit der Gralshüter der evidenz-basierten Medizin gelingen wird? Man kommt sich vor wie ein wissenschaftlicher Häretiker, wenn man etwa die Frage stellt, ob randomisierte kontrollierte Studien ohne Berücksichtigung der genetischen Individualität nur bedingt weiter helfen, indem sie zwar einen gewissen Korridor abbilden in welchem unsere Physiologie funktioniert und Pathophysiologie abläuft, jedoch für einzelne Patienten relevante Dinge verborgen bleiben? So gibt es Stimmen, die sagen es sei besser mit einem Individuum, dessen Genprofil und Lebensstil bekannt sind, zwanzig Studien bzw. Tests nacheinander zu machen, als eine Studie mit zwanzig Personen und gemischtem bzw. unbekanntem Genprofil. Dahinter steht die Vorstellung, einem der individuellen Physiologie folgenden systembiologischen Modell nach zu navigieren. Im Großrechner entsteht durch Genom-Analyse und Metabolic Profiling der homo siliconensis [http://ourworld.compuserve.com/homepages/pvosta/hcpprop.htm]. Genau dazu benötigen wir die enormen Rechnerkapazitäten moderner Computer; haben wir doch heutzutage nicht mehr den Typus eines medizinisch/wissenschaftlichen Multitalentes im Sinne der Renaissancekünstler und -wissenschaftler à la Leonardo da Vinci. Die Fragmentierung des medizinischen Wissens, die Komplexität der Fächer ist offensichtlich zu groß geworden. Auch die moderne Physik lebt doch sehr gut mit dem Dualismus Welle/Korpuskel bei der Beschreibung der Eigenschaften des Lichtes. Ein weiters Beispiel ist die Heisenberg'sche Unschärferelation, die besagt, dass wir entweder den Impuls eines Elektrons genau wissen oder seinen Aufenthaltsort, nie aber beides zugleich. Ich glaube, dass diese Analogien zum Dilemma der Forschungsinstrumente, randomized-controlled trial (RCT) versus individuellem Fallbeispiel mehr illustrieren als manchem bei oberflächlicher Betrachtung klar ist. Wir benötigen am Ende aber beides, die großen RCTs und die Feinarbeit am Individuum, einfache Dialektik.

Sicher, es wird immer Abbruchkanten und Übergangszonen geben, an/in denen die Leitlinienmedizin endet und eine graduell spekulativere Medizin beginnt. In jener Übergangszone befindet sich heute das Angebot für Genanalysen zur Optimierung der persönlichen gesundheitlichen Biografie eines Menschen. Die dazu von scholastischer Seite artikulierte Kritik, ein kommerzielles Angebot sei vorschnell oder unseriös, [Dtsch Arztebl 2004; 101: A 3100–3101, Heft 46] kann jedoch zurückgewiesen werden, wenn man das ärztliche nihil nocere Prinzip beachtet. So muss in der Beratung ausreichend Zeit für die Erläuterung der Konsequenzen in präventiver Absicht durchgeführter Genanalysen sein, um den Klienten eine Vorstellung des wissenschaftlichen Kontexts zu vermitteln, etwa das statistische Phänomen des individuellen und relativen Erkrankungsrisikos oder die per se stochastische Natur individueller Genpolymorphismus-Muster. Niemand, der beispielsweise mit dem Befund Träger des Apo E4/E4 Haplotyps zu sein aus der Sprechstunde geht, darf die Vorstellung haben, „…jetzt erkranke ich 100 %ig und bald an Morbus Alzheimer".

Man mag angesichts der Anzahl an Permutationen, die beim Vergleich der zahlreichen Variablen (einzelne Genotypen mit Lebensstil-/Umweltfaktoren) möglich sind, entmutigt sein und sich fragen, wie die vorhandenen Grenzen überwunden werden können. Es ist zu hoffen, dass die bereits erwähnte algorithmische Systembiologie, die Rechner gesteuerte Modellierung komplexer dynamischer Systeme durch die Simulation der Gen/Umwelt - und (Gen1-Gen2-Genn)-Interaktionen in Großrechnern - das Experiment in silico - hier weiterhilft. Würden entsprechende Computersimulationen zunächst in Tierversuchen bei Spezies mit kürzerer Lebenserwartung bestätigt, werden auch die Hypothesen zur Vorhersagekraft der Computermodelle am Menschen schrittweise belastbarer.

Am Ende entsteht eine vollständig andere Medizin, wenn die scientific community diese Dinge konsequent und erfolgreich verfolgt. Bis dahin heißt es, entweder Geduld haben oder für den, der kann und will unter Inkaufnahme eines kalkulierten, spekulativen Elementes voraus zugehen.

Prädiktive Genpolymorphismus-Analysen, „Must-Haves" oder Tautologie?

Beides ist richtig. Wenn eine Genpolymorphismus-Analyse nur bestätigt was bereits bekannt ist, wie z.B. die Blutgruppe, mag sie tatsächlich als Tautologie und damit als unwirtschaftlich angesehen werden. Erfolgt sie zu einem Zeitpunkt, wenn bereits phänotypische Defekte (z. B. Diabetes Typ II, Koronare Herzkrankheit) offensichtlich oder gar irreversibel sind (Myokardinfarkt, manifester M. Alzheimer), muss ebenfalls genau hingeschaut werden, wo der Nutzen liegt. In diesen Fällen kommen jedoch Erkenntnisse über den Patienten, wie etwa zur Pharmakogenomik immer noch rechtzeitig; etwa bei der Planung der Pharmakotherapie. Das unterschiedliche Ansprechen auf eine Therapie mit ß-Blockern nach einem Myokardinfarkt in Abhängigkeit verschiedener Allele des Beta2-Adrenergen-Rezeptors ist nur eines der zahlreichen Beispiele aus der Pharmakogenomik [JAMA. 2005 Sep 28;294(12):1526-33].

In der gesundheitlichen Biografie jedes Individuums findet sich ein Zeitfenster, in dem, wenn er/sie „alles richtig macht", entschieden wird, ob jemals und wenn, wann forte-Arzneien wie Blutdrucksenker, Lipidsenker, Antidiabetika, Psychopharmaka, Anti-Osteoporotika etc. eingesetzt werden müssen. Besitzt man die Kenntnis einer kompletten Genomanalyse von frühester Kindheit oder des frühen Erwachsenenalters an, sind die Implikationen für die Zukunft des Betreffenden enorm. Nachfolgende Patientengenerationen und jüngere Leute werden daher wesentlich mehr von kombinierten Genom-/Lifestyleanalysen profitieren.

Die Schattenseiten unüberlegten Vorgehens sowie die des Datenschutzes sollen hier keineswegs ausgeblendet werden. Sie sind jedoch an anderer Stelle zu erörtern. Indes darf dem mündigen, gesundheitsinteressierten Bürger nicht vorenthalten werden, das heute schon verfügbare Wissen über Mutationen und Genpolymorphismen von einem selbst gewählten Zeitpunkt an und in einem partnerschaftlichen Verhältnis mit seinem Arzt zum eigenen Wohl zu nutzen; der besseren Navigation in die gesundheitliche Zukunft. Berufsmäßige Warner werden fragen: „Werden wir dann, je mehr Details wir erfahren, nicht zu gesundheitlichen Kontrollfreaks?" Andere, die eine technikfreundlichere, humanistische Einstellung pflegen, werden den Grundsätzen der neuzeitlichen philosophischen Schule des Transhumanismus gemäß zurück fragen: „Warum dominiert in Euren Szenarios stets das Negative und der Pessimismus?" und anregen: „Denkt an die Chancen!". An dieser Stelle wird der besonders in den USA heftig geführte Diskurs zwischen den sog. Biokonservativen und Transhumanisten berührt. Während Transhumanisten das sog. proaktive Prinzip vertreten, beharren die Biokonservativen auf dem präkautionalen Standpunkt. Wer diese spannende Diskussion nachlesen will, dem sei zum Thema Transhumanismus/Biokonservativismus das Wikipedia-Portal [http://de.wikipedia.org/wiki/Transhumanismus] inklusive der weiteren Verlinkungen empfohlen. Es ist offensichtlich, dass die wissenschaftliche Anti-Aging- Medizin ihrer Natur gemäß eher bei den Transhumanisten anzusiedeln ist. Man muss als Anti-Aging- und Präventivmediziner ja nicht direkt der extremen Transhumanimusströmung der Kryonics angehören, die von der Kryokonservierung eines Verstorbenen zwecks späterer Reanimation und vom sog. Uplink, dem Hochkopieren des Bewusstseins eines Sterbenden auf eine Festplatte mit späterem Download in das reanimierte Gehirn träumen.

Ausblicke, Konsequenzen für die Industrie und den Markt

Gut validierte Risiko- oder Nutzen-SNPs/HAPs werden zukünftig, genau wie am Ende der gesamte Genombefund von entsprechend ausgebildeten Ärzten und Zentren „verwaltet“, indem sie deren Relevanz regelmäßig durch den Abgleich mit neuen Studiendaten beurteilen. Mediziner als genomische Archivare oder markttechnisch gesehen, top-level „Knowledge Broker“ für personalisierte, gesundheitsrelevante Information werden Premiumdienstleister der Zukunft sein. Firmen, die bereits mit Genanalysen am Markt sind unterliegen einem gewissen Verwertungsdruck, der hier und da zu voreiligen Thesen über die Relevanz der angebotenen Tests führen kann. Diese Firmen stellen jedoch einen wichtigen Innovationsmotor für die Biotechnologiewirtschaft dar. Die staatlich alimentierten Scholastiker alleine würden wahrscheinlich, wenn sie nicht durch den Markteintritt der „Verwerter“ ver-/gestört würden, den Zeitpunkt , an dem mündigen Bürgern der Zugang zur individuellen Genomanalyse freistehen sollte, unangemessen lange hinauserzögern. Mit dialektischem Vorgehen, konstruktiver Diskussion und dem Ausgleich zwischen beiden Gruppen, insbesondere in den kommenden Gesetzgebungsverfahren ist man sicher auf dem besten Weg.

Die Kosten für Genanalysen und die eingangs aufgezählten diagnostischen Verfahren können jedoch gegenwärtig nicht der Allgemeinheit zur Last gelegt werden. Dies kann erst ab einem bestimmten Grad der Validierung erfolgen, etwa bei echten Mutationen in der Thrombophiliediagnostik (Faktor II, Faktor V, Plasminogen-Aktivator Inhibitor u. v. a.). In den Köpfen der Menschen muss indes die Einsicht zur Bereitschaft reifen, prinzipiell ein gewisses eigenes Investment für solche modernen Verfahren zu leisten. So lautet die Empfehlung, einmal Mallorca weniger und stattdessen einen Top-Level Check bei spezialisierten Präventivmedizinern vornehmen zu lassen.

Dr. med. Markus-Peter Look, Internist

Geboren 1964, von 1992–2001 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der medizinischen Klinik I der Universität Bonn. Forschungsschwerpunkte: Die Antioxidantien Vitamin E, Selen und Acetylcystein bei Hepatitis C und HIV-Erkrankung: Homocystein, Methionin, Transsulfurierung, B-Vitamin-Stoffwechsel Tryptophanstoffwechsel bei Leberzirrhose und HIV-Infektion. Aktuelle Tätigkeiten: Seit 2001 niedergelassen in privater Sprechstunde, Innere Medizin/Anti Aging in Bonn; Industrieberatung; Vorträge.

Clemens-August-Straße 39, 53115 Bonn
Tel.: +49 228 2422101, Fax: +49 228 2422101
E-Mail: drlook@drlook.de
Internet: www.drlook.de

AZ